

Intranasal oksytocin ved autisme

En oversikt over randomiserte kontrollerte behandlingsstudier

Kristin Selmer



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Juni 2015

1. Abstract

Background: The last ten years have seen a surge in interest in oxytocin as neuropeptide, due to its association with social behaviour and affiliation in humans. The results of several pre-clinical trials have suggested a pro-social effect of oxytocin, linking it to social skills like emotion recognition, eye contact, and affiliative behaviour in parent-child relationships. This has led to the question of whether oxytocin could be used in the treatment of conditions marked by social dysfunction, like Autism Spectrum Disorder (ASD).

Objective: In this paper, I present the randomized controlled trials published to date that have investigated the effects of intranasal oxytocin in autism, that is, trials where oxytocin has been administered over more than one day, and in which at least one of the outcomes has been within social functioning. The results and quality of these trials are discussed, to evaluate the evidence presently available in this matter.

Results: A Pubmed-search resulted in 16 titles, of which three trials met the inclusion criteria. The results of one of the trials, *Anagnostou et al., 2012*, suggest that intranasal oxytocin could improve emotion recognition and perceived quality of life, but there was not found any significant effect in the primary outcomes. The other two studies, *Dadds et al., 2013* and *Guastella et al., 2015*, could not find any significant positive effect of oxytocin in any of the outcomes investigated. Oxytocin was generally well tolerated, and no serious adverse side effects were registered.

Discussion: The notion that exogenous oxytocin could have an impact on the ability of patients with ASD to correctly identify other's emotions based on facial expressions, is supported by trials in healthy individuals, and in trials where oxytocin has been given as a single administration to patients with ASD. This result was repeated, however, in only one of the studies included in this review. The trial that did find a significant effect of oxytocin in this matter, was based on a small sample ($n = 19$) and blinding procedures were not optimal. The study that was of best quality and based on the largest sample ($n = 50$), did not find any significant effect of oxytocin for any outcomes. However a significant association between parent's beliefs about which medication their child received, and outcomes based on parent's reports was found.

Conclusion: The results of these trials were largely negative, in that they failed to support the notion of oxytocin as a viable and clinically relevant alternative in the treatment of social

dysfunction in autism. However, there are to date too few RCT's investigating this issue to draw any firm conclusions in this matter, and further research is warranted.

Innholdsfortegnelse

2. Introduksjon.....	5
2.1 Problemstilling	5
2.2 Bakgrunn	5
2.2.1 Effekt av oksytocin hos friske	5
2.2.2 Sosial funksjonsevne ved autismspektrumforstyrrelse.....	5
2.2.3 Forskning på oksytocin og autisme	6
2.3 Oksytocin	7
2.3.1 Signalveier og funksjon.....	7
2.3.2 Intranasal administrasjon.....	7
2.3.3 Halveringstid og virkningstid.....	8
2.3.3 Dosering	9
3. Metode.....	10
4. Resultater.....	11
4.1 Anagnostou et al., 2012	11
4.1.1 Design.....	11
4.1.2 Deltakere	11
4.1.3 Utfallsmål	11
4.1.4 Resultater	12
4.1.5 Bivirkninger.....	12
4.1.6 Begrensninger.....	12
4.2 Dadds et al., 2013	13
4.2.1 Design.....	13
4.2.2 Deltakere	14
4.2.3 Utfallsmål	14
4.2.4 Resultater	14
4.2.5 Bivirkninger.....	15
4.2.6 Begrensninger.....	15
4.3 Guastella et al., 2015.....	15
4.3.1 Design.....	15
4.3.2 Deltakere	16
4.3.3 Utfallsmål	16
4.3.4 Resultater	16
4.3.5 Bivirkninger.....	17
4.3.6 Begrensninger.....	17
5. Diskusjon.....	18
Konklusjon	20
Begrensninger ved oppgaven	20
Litteraturliste.....	21

2. Introduksjon

2.1 Problemstilling

Kan tilførsel av oksytocin bedre sosial fungering hos pasienter med autismspekterforstyrrelse (ASD)? I denne litteraturstudien vil jeg sammenfatte og vurdere randomiserte og kontrollerte behandlingsstudier der det undersøkes om intranasal oksytocin kan bedre sosial funksjon ved autisme. Jeg vil ta for meg de studiene som er publisert til dags dato (april 2015), der deltakere med ASD blir gitt oksytocin eller placebo over flere sammenhengende dager, og der minst ett av utfallsmålene har vært innen sosial funksjon.

2.2 Bakgrunn

2.2.1 Effekt av oksytocin hos friske

Bakgrunnen for å stille spørsmålet om oksytocin kan ha effekt for sosiale funksjonsevne ved ASD, er blant annet studier som tyder på at tilførsel av oksytocin, hos friske forsøkspersoner, er assosiert med bedret evne til å identifisere andres følelser ut fra ansiktsuttrykk (Domes et al., 2007, Guastella et al., 2010). Det finnes en metanalyse fra 2013 (Shahrestani et al., 2013) som sammenfatter syv enkeltstudier med til sammen 381 deltakere (71 kvinner), og finner at tilførsel av eksogen oksytocin er assosiert med noe bedre prestasjon i tester der evnen til følelsesgjenkjenning undersøkes, men et lite effektestimert (Hedges $d = 0.29$). Tilførsel av oksytocin er i noen studier også funnet å være forbundet med økt tendens til å feste blikket på øyeregionen når en ser på et ansikt (Guastella et al., 2008) og til bedret samspill mellom foreldre og spedbarn (Feldman et al., 2012, Weisman et al., 2012).

2.2.2 Sosial funksjonsevne ved autismspektrumforstyrrelse

ASD er, ifølge DSM-5, definert ved vedvarende nedsatt funksjon innen sosial kommunikasjon og interaksjon (kriterium A), i tillegg til begrensede, repetitive mønstre av atferd, interesser og aktiviteter (kriterium B). Disse symptomene skal være tilstede fra tidlig barndom og begrense dagligdags funksjon (kriterium C og D) (American Psychiatric Association, 2013). Et sentralt trekk ved ASD er altså nedsatt sosial fungering, noe det foreløpig ikke finnes noen effektiv medikamentell behandling av (Guastella et al., 2015). Personer med ASD har gjerne nedsatt tendens til å fokusere på øyeregionen i ansikter, og gir i

mindre grad enn friske blikkontakt (Jones et al., 2013, Pelphrey et al., 2005). Videre har de nedsatt prestasjon i tester der en skal gjenkjenne følelser ut fra ansiktsuttrykk, slik som Reading the Mind in the Eyes Test (RMET), der en blir presentert bilder av øyregionen til ulike mennesker, og bedt om å identifisere hvilken sinnsstemning de er i (Baron-Cohen et al., 2001). Spørsmålet mange forskere altså har stilt seg, er om oksytocin kan ha en positiv innvirkning på den nedsatte funksjonen pasienter med ASD gjerne har innenfor ferdigheter som dette.

2.2.3 Forskning på oksytocin og autisme

Det utføres for tiden en rekke studier på bruk av oksytocin ved autisme, slik en kan se av *clinicaltrials.gov*. Av allerede publiserte studier, finnes følgende randomiserte placebokontrollerte studier som undersøker effekt av oksytocin gitt som *enkeldose* ved autisme. I *Hollander et al., 2003* var intravenøs oksytocin assosiert med en signifikant reduksjon i repetitiv atferd, mens *Hollander et al., 2007* fant at tilførsel av intravenøs oksytocin var assosiert med bedret oppfatning av talerens følelser ved verbale ytringer der semantisk innhold var nøytralt. I den førstnevnte studien var effektstørrelsen imidlertid ikke oppgitt, i sistnevnte var $d = 0.66$. I *Guastella et al., 2010*, fant en at tilførsel av intranasal oksytocin var assosiert med bedret resultat på Reading the Mind in the Eyes Test – Revised (RMET-Revised), en test der en skal forsøke å korrekt identifisere ulike følelser ut fra bilder av øyregionen. Effektstørrelsen var imidlertid relativt beskjeden, $d = 0.24$. I *Andari et al., 2010*, der deltakerne spilte et virtuelt ballspill med fiktive partnere, var oksytocin assosiert med en økt tendens til å interagere med partnere som hadde en samarbeidende atferd, i tillegg til økt blikktid på øyregionen til de virtuelle medspillerne. For det første utfallsmålet, var effektstørrelse ikke beregnet, for det siste var $d = 0.57$. En annen studie, *Auyeung et al., 2015*, fant at tilførsel av intranasal oksytocin var assosiert med økt blikkontakt i en sosial situasjon. Dette gjaldt både for deltakere med ASD og for friske kontroller. Innen autismegruppen, hadde oksytocin mest effekt på varigheten av blikkontakt hos pasienter som fremviste lave nivåer av blikkontakt i utgangspunktet, $d = 0.86$. I disse studiene ble det altså gitt *enkeldoser* med oksytocin eller placebo, og mange av dem har *crossover* oppsett, der alle deltakerne også fungerte som kontroll.

Preti et al., 2014 er en systematisk oversiktsartikkel som tar for seg randomiserte kontrollerte studier med bruk av oksytocin ved autisme. Den baserer seg på søk i litteraturen fram til 30.,

september 2013, og inkluderer syv studier. To av disse er studier der oksytocin ble administrert over flere påfølgende dager (Anagnostou et al., 2012 og Dadds et al., 2013), og inngår også i denne oppgaven. De resterende er studier der oksytocin ble administrert som enkeltdose, enten intravenøst eller intranasalt.

Fokuset for denne oppgaven er altså studier der pasienter med ASD blir gitt oksytocin over flere dager. Målet er kartlegge resultater som er publisert også etter 2013, og å se nærmere på problemstillinger som er relevante for behandling over tid, som varig effekt og utvikling av bivirkninger. Jeg har valgt å se på studier der oksytocin ble gitt intranasalt, fordi det er den dominerende administrasjonsformen i forskning på eksogen tilførsel av oksytocin, og for at studiene som inkluderes i denne oversikten, skulle være mest mulig sammenliknbare.

2.3 Oksytocin

2.3.1 Signalveier og funksjon

Oksytocin er et nanopeptid, og består av en ring med seks aminosyrer, samt en hale med tre aminosyrer (Carter, 2014). Det produseres hovedsakelig i magnocellulære nevroner i nucleus paraventricularis og nucleus supraopticus i hypothalamus, og fraktes deretter med aksonet ned til hypofysens baklapp, der det skilles ut og virker som et hormon perifert i kroppen. I tillegg skilles oksytocin ut fra cellens dendritter og diffunderer ut til ulike deler av hjernen (Meyer-Lindenberg et al., 2011). Oksytocin syntetiseres også i parvocellulære nevroner, som har projeksjoner direkte til flere deler av det limbiske system, som hippocampus, amygdala og nucleus accumbens – strukturer som inneholder en mengde oksytocinreseptorer (Bakermans-Kranenburg og van IJzendoorn, 2013), og som er implisert i sosial atferd, følelser og belønning (Shamay-Tsoory et al., 2009). Oksytocin som perifert hormon har funksjoner blant annet knyttet til kontraksjon av livmoren under fødsel og sekresjon av morsmelk under amming. I sentralnervesystemet synes oksytocin blant annet å inngå i signalveier for sosial atferd og tilknytning, samt å ha angstdempende effekt (Neumann, 2008). Oksytocin kan i hjernen fungere både som en nevromodulator og som en neurotransmitter (Bakermans-Kranenburg og van IJzendoorn, 2013).

2.3.2 Intranasal administrasjon

I studier på effekten av eksogen oksytocin har det blitt vanlig å administrere oksytocin *intranasalt*. Dette er en lite invasiv og lett gjennomførbar administrasjonsform. Valget av

denne administrasjonsmåten begrunnes også noen steder med at tidlige studier med *intravenøs* administrasjon av oksytocin har gitt lite lovende resultater (Bakermans-Kranenburg og van IJzendoorn, 2013), og det er lite trolig at oksytocin, som er et relativt stort hydrofilt molekyl, passerer blod-hjerne-barrieren i noen særlig grad (Churchland og Wienkielman, 2012). Intranasal administrasjon antas å gi direkte tilgang til hjernen, fordi oksytocin gitt intranasalt fører til reproducerbare forandringer i persepsjon, atferd og i hjernens fungering (Bakermans-Kranenburg og van IJzendoorn, 2013). Det er imidlertid ikke klart på hvilken måte oksytocin når frem til hjernen, om det for eksempel er gjennom direkte diffusjon gjennom intercellulære rom mellom olfaktoriske epitelceller inn i subaraknoidalrommet, eller om det er via en annen mekanisme. Det er heller ikke vist sikkert at oksytocin faktisk når fram til de relevante områdene i hjernen (Churchland og Wienkielman, 2012). På grunn av anatomiske forskjeller, er det ikke mulig å overføre dyrestudier på opptak av intranasal tilførsel av oksytocin til sentralnervesystemet til mennesker. Det er gjort en studie på mennesker (Born et al., 2002), der vasopressin (AVP), et neuropeptid som er strukturelt svært likt oksytocin, ble gitt intranasalt. Det ble i denne studien påvist en økt AVP-konsentrasjon i cerebrospinalvæsken etter administrasjonen, uten at det var en økning i perifer AVP-konsentrasjon. Dette har blitt tatt til inntekt for at oksytocin også når frem til sentralnervesystemet etter intranasal administrasjon.

2.3.3 Halveringstid og virkningstid

Oksytocins halveringstid i blod er svært kort (ca. 3-9 minutter) (Churchland og Wienkielman, 2012). Det er imidlertid mye som tyder på at effekten av intranasal administrasjon varer adskillig lenger. I studien der AVP ble målt i CSF (Born et al, 2002), fant man at konsentrasjonen fortsatt var stigende fire timer etter administrasjon. Ved studier av oksytocinkonsentrasjoner i spytt etter intranasal administrasjon av oksytocin, er det, syv timer etter at oksytocin ble administrert, funnet konsentrasjoner som er seks til ti ganger høyere enn i placebogruppen (van IJzendoorn et al., 2012). Det er ikke kjent hva som er årsaken til dette. Enkelte har foreslått at det forklares gjennom en oksytonerg *feedforward* effekt, slik en ser i *Fergusonrefleksen*, der stimulering av uterus fører til frigjøring av oksytocin. Tanken er altså at eksogen tilførsel av oksytocin fører til stimulering av endogen oksytocinproduksjon. (Bakermans-Kranenburg og van IJzendoorn, 2013). Uansett er det behov for mer kunnskap om hvordan eksogen oksytocin oppfører seg i menneskekroppen, og ikke minst *om*, og *på*

hvilken måte, peptidet kommer frem til de relevante reseptorene i hjernen etter intranasal administrasjon.

2.3.3 Dosering

Når det gjelder dosestørrelse, velger en i de fleste studier med intranasal administrasjon av oksytocin, å gi 24 Internasjonale Enheter til voksne, med noe redusert dose til ungdom. Det er imidlertid basert på tidligere praksis, og det er ikke vist at dette er optimal dose, eller om noen individer for eksempel kun vil ha detekterbar effekt av oksytocin gitt i større doser (Sharestani et al., 2013). Her er det behov for mer forskning.

3. Metode

Målet med denne litteraturstudien har vært å kartlegge randomiserte kontrollerte behandlingsstudier på bruk av intranasal oksytocin ved autisme. Jeg har valgt å se på studier der oksytocin eller placebo ble gitt over flere dager, og dermed ikke inkludert studier der oksytocin ble gitt som enkeltdose.

Det ble et gjennomført et søk i Pubmed/MEDLINE med følgende ord: "intranasal oxytocin autism randomized controlled trial". Detaljert beskrivelse av søket er: (intranasal[All Fields] AND ("oxytocin"[MeSH Terms] OR "oxytocin"[All Fields]) AND ("autistic disorder"[MeSH Terms] OR ("autistic"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "autistic disorder"[All Fields] OR "autism"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields])).

Søkestrategien ble valgt på bakgrunn av problemstillingen, etter råd fra bibliotekar ved Medisinsk bibliotek, og delvis etter modell av systematisk oversiktsartikkel på tilgrensende tema (Preti et al., 2014). Abstraktene til studiene som ble identifisert av søket, ble siden gått igjennom med tanke på utvelgelse av relevante studier. Inkluderte studier var (1) randomiserte og placebokontrollerte, der (2) minst noen av deltakerne var diagnostisert med ASD, (3) oksytocin og placebo ble administrert intranasalt, (4) administreringen ble utført over flere påfølgende dager, og (5) minst ett utfallsmål rettet seg mot et av kjerneområdene for autismsymptomatologi i følge DSM-IV, altså funksjon innen enten kommunikasjon, sosialt samspill, eller repetitiv/stereotyp atferd.

4. Resultater

Søket resulterte i 16 titler, hvorav tre oppfylte inklusjonskriteriene, de var altså randomiserte kontrollerte behandlingsstudier med intranasal oksytocin hos autismedpasienter, og administrasjon av oksytocin og placebo ble utført over flere sammenhengende dager, med mål om å avdekke eventuell effekt av oksytocin innenfor enten språk og kommunikasjon, sosial samhandling, eller repetitiv atferd/snevre interesser. Vurderingen av hvilke studier som oppfylte inklusjonskriteriene er, som tidligere nevnt, gjort på bakgrunn av gjennomlesning av sammendrag av de 16 studiene.

4.1 Anagnostou et al., 2012

4.1.1 Design

Anagnostou et al., 2012 var en parallelldesignet randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, der 19 deltakere (16 mannlige), ble gitt intranasal oksytocin (n=10) eller placebo (n=9) to ganger daglig over seks uker. Det ble gitt 24 IE oksytocin hver gang, fordelt på seks sprut med sprayen, tre i hvert nesebor. Placebo var vanlig saltvann. Randomisering skjedde etter en tabell generert av datamaskin. Deltakerene møtte hver fjortende dag til testing, i tillegg ble det tatt vitale mål og blodprøver, og eventuelle bivirkninger ble registrert.

4.1.2 Deltakere

Deltakernes gjennomsnittlig alder var 33.2 år (+/- 13.29). De var enten diagnostisert med høytfungerende autisme eller Aspergers syndrom (andel ikke oppgitt). Diagnose ble stadfestet i henhold til kriteriene i DSM-IV, ved hjelp av Autism Diagnostic Interview Revised og Autism Diagnostic Observation Schedule. Gjennomsnittlig IQ var 107 (+/- 24).

4.1.3 Utfallsmål

Primære utfallsmål var bedret score på Repetitive Behavior Scale – Revised (RBS-R), Clinician Global Impression – Improvement (CGI) og Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy (DANVA-2) paralinguistic test, sistnevnte ble utført kun ved baseline og etter seks uker.

Sekundære utfallsmål var Yale Brown Obsessive Compulsive Subscale (YBOCS), Social Responsiveness Scale (SRS), RMET –Revised og World Health Organization Quality of Life Questionnaire (WHOQOL) emosjonelle/sosiale subskalaer. De to sistnevnte ble kun utført ved baseline og etter seks uker.

4.1.4 Resultater

Det var ingen signifikant effekt av oksytocin etter seks uker for primære utfallsmål. Det var imidlertid en signifikant forskjell på de to gruppenes prestasjoner på RMET-Revised (*Cohens* $d = 1.2$, $t = 3.91$, $p = 0.004$, og på WHOQOL – emotional (*Cohens* $d = 0.84$, $t = 2.42$, $p = 0.034$).

4.1.5 Bivirkninger

Når det gjelder bivirkninger, var det, i oksytocingruppen, to som rapporterte om noe økt irritabilitet, og to som rapporterte om økte allergiplager. En deltaker med epilepsi skal i følge sin kone ha hatt økt hyppighet av ”stirreanfall”. Denne deltakeren ble tatt ut av studien i uke fire. Ellers ble det også rapportert om mild fatigue, hodepine, risting i ben og økt energi. I placebogruppen, ble det rapportert om hoste, nedsatt stemningsleie og fatigue. To i placebogruppen forlot studien tidlig, én i uke fire på grunn av forverring av tics, og én på grunn av et panikkanfall i forbindelse med bruk av nesesprayen (første besøk). Det ble tatt standard blodprøver og EKG av deltakerne, det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom de to gruppene.

4.1.6 Begrensninger

Forfatterne av studien bemerker at den lille utvalgsstørrelsen medfører at det ikke er nok styrke til å oppdage små effektstørrelser, og at det faktisk at det ikke ble påvist signifikant effekt av oksytocin på noen av de primære utfallsmålene må sees i lys av dette. De viser imidlertid ikke til noen a priori analyse av styrke (Preti et al., 2014).

Det er en svakhet ved studien at vanlig saltvann ble brukt som placebo. Deltakerne ble bedt om å kommentere om de kjente noen lukt eller smak etter første dosen. Det var da én deltaker som bemerket en lukt, denne deltakeren var randomisert til placebogruppen. Det ble imidlertid ikke utført noen test for å avdekke hvorvidt deltakere eller testpersonell hadde skjønt hvilket medikament den enkelte deltaker mottok.

Det opplyses i artikkelen at deltakerne førte en medisineringsdagbok som ble gjennomgått ved hvert besøk for å bedre compliance, det fremkommer imidlertid ikke i hvilken grad deltakerne fulgte retningslinjene for inntak av legemiddel, eller om det var noen signifikant forskjell på oksytocingruppen og placebogruppen i dette henseendet.

Det var tre kvinnelige deltakere i studien, som alle var premenopausale. Det ble ikke innhentet data om hvor disse deltakerne befant seg i menstruasjonssyklus, noe som kan være en begrensning ved studien, fordi dette kan påvirke effekten av eksogen oksytocintilførsel. Kvinner har vanligvis høyere nivå av sirkulerende oksytocin enn menn, og kjønns hormoner (særlig østrogen) spiller en rolle i reguleringen av oksytocinsystemet (Bakermans-Kranenburg og van IJzendoorn, 2013).

4.2 Dadds et al., 2013

4.2.1 Design

Dadds et al., 2014 var en parallell designet randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, der 38 barn og ungdom (38 mannlige), ble gitt intranasal oksytocin ($n = 19$) eller placebo ($n = 19$) én gang daglig over fire dager, mens de deltok på et terapeutisk intervensjonsopplegg sammen med foreldre. Deltakere over 40 kg ($n = 21$, oksytocin = 10, placebo = 11) mottok 24 IE, fordelt som to sprut med flasken i hvert nesebor, og deltakere under 40 kg ($N = 17$, oksytocin = 9, placebo = 8) mottok 12 IE, én sprut med flasken i hvert nesebor. Placebo inneholdt alle ingrediensene, bortsett fra oksytocin og mannitol. Det er ikke oppgitt hvordan randomiseringen foregikk. Det ble gjennomført testing av deltakere, foreldre og testpersonell for å undersøke blinding. Deltakere og foreldre klarte ikke å gjette hvilken gruppe de tilhørte, men testpersonelllets gjetting var grensesignifikant ($\chi^2(1) = 4.0$, $p = 0.046$).

Deltakerne ble evaluert én gang 3-6 måneder før behandling, rett før behandlingsstart, tre ganger under behandling, rett etter avsluttet behandling, og 3 måneder etter avsluttet behandling. På hver av de fire behandlingsdagene, ble følgende program gjennomført: Administrering av oksytocin/placebo, foreldre – barn interaksjonstrening, interaksjonsoppgave for familien, eksperimentell testing. Administrering av neseppray skjedde 30-45 minutter før eksperimentell testing.

Interaksjonstreningen besto i trening på gjenkjenning av følelser, og trening på sosiale ferdigheter i interaksjon mellom forelder og barn, med videobasert tilbakemelding til de to. Under interaksjonsoppgaven, ble forelder og barn bedt om å (1) leke fritt (10 minutter), (2) snakke om glade og triste stunder de har hatt sammen (10 minutter), (3) forelder uttrykke positive følelser knyttet til barn. Dette ble filmet, og interaksjonen mellom forelder og barn ble siden vurdert ved hjelp av The Family Observation Schedule – ASD (FOS-ASD), som er et verktøy utviklet av to av forfatterne (MacDonald og Dadds). Det finnes ingen publikasjoner om dette verktøyet. Personene som kodet videoopptakene med utgangspunkt i FOS-ASD var blindet for hvilken behandlingsgruppe deltakeren tilhørte

4.2.2 Deltakere

Deltakernes gjennomsnittlig alder var 11.23 år (+/- 2.6). De var enten diagnostisert med autismeforstyrrelse, Aspergers syndrom eller uspesifisert gjennomgripende utviklingsforstyrrelse (andeler ikke oppgitt). Diagnose ble stadfestet i henhold til kriteriene i DSM-IV, ved hjelp av DISCAP-ASD, Childhood Autism Rating Scale, High Functioning Autism Spectrum Screening Questionnaire, OSU Autism Rating Scale - DSM IV. Gjennomsnittlig IQ var 89.5 (+/- 9.8).

4.2.3 Utfallsmål

Utfallsmål var sosiale interaksjonsferdigheter, repetitiv atferd, følelsesgjenkjenning, generalisert effekt (diagnostisk forandring), i tillegg til bivirkninger. Sosiale interaksjonsferdigheter ble evaluert på bakgrunn av spørreskjemaer som forelderen fylte ut, blant annet Social Skills Rating Scale (SSRS), samt koding av opptak fra interaksjonsoppgaven. Repetitiv atferd ble evaluert på bakgrunn av Sosial Reciprocity Scale som forelderen fylte ut, samt videokoding. Følelsesgjenkjenning ble vurdert med UNSW Facial Emotion Task, ved første møte, før oppstart av behandling, etter behandling og tre måneder etter avsluttet behandling. Diagnostisk evaluering ble gjort ved første kontakt, og så igjen tre måneder etter behandling, som beskrevet over.

4.2.4 Resultater

Tre deltakere kom ikke på evalueringen tre måneder etter behandlingen, slik at det var 35 deltakere som ble evaluert alle syv gangene. I både oksytocin- og placebogruppen, var det en

bedring over tid innen sosiale interaksjonsferdigheter fra første til siste behandlingsdag, når det gjaldt barnets blikkontakt, forelderens blikkontakt, positiv non-verbal atferd, men det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Også den helhetlige vurderingen av sosial interaksjon ut fra video, bedret seg, igjen uten at det kunne vises noen signifikant forskjell mellom oksytocin- og placebogruppen. Når det gjelder repetitiv atferd vurdert ved hjelp av foreldreutfylt SRS, var det en bedring over tid for begge gruppene, og det ble funnet en signifikant større grad av bedring i placebogruppen: ($F(3, 99) = 2.98, p = 0.04$). Ved koding og evaluering av opptakene av familieobservasjonene, ble det ikke funnet noen endring av repetitiv atferd for noen av gruppene. Når det gjelder følelsesgjenkjenning, ble det funnet en bedring over tid for begge gruppene, det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom gruppene. Den diagnostiske vurderingen, vurdert med Autism Global Impression Scale og CARS Total Impairment Scale, viste en signifikant bedring over tid for begge gruppene, men ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Ved DISCAP Symptom Severity, fant en ingen signifikant effekt.

4.2.5 Bivirkninger

Deltakerne rapporterte om liten grad av bivirkninger gjennom studien, i begge gruppene sank graden av rapporterte bivirkninger over tid, i løpet av studien. Hvilke typer bivirkninger som ble rapportert, eller hyppighet av disse, er ikke oppgitt.

4.2.6 Begrensninger

Det ble altså ikke funnet noen positiv effekt av oksytocin for noen av utfallsmålene. Heller ikke når en i analysen av datamaterialet tok hensyn til hvilken dose oksytocin deltakerne hadde mottatt, eller andre medikamenter de sto på, finner en effekt av oksytocin. Forfatterne påpeker at en forskjell mellom denne studien, og andre studier som har undersøkt oksytocins effekt på følelsesgjenkjenning og blikk på øyeregionen ved autisme (Guastella et al. 2010; Andari et al. 2010, Anagnostou et al. 2012), er at i disse studiene har en testet deltakerne mens de fremdeles har vært under påvirkning av oksytocin, mens det i den aktuelle studien er pre-post forandringer i følelsesgjenkjenning som undersøkes.

4.3 Guastella et al., 2015

4.3.1 Design

Guastella et al., 2015 var en parallelldesignet randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, der 50 deltakere mellom 12 og 18 år (50 mannlige), ble gitt intranasal oksytocin (n = 26) eller placebo (n = 24) to ganger daglig over åtte uker. Deltakere fra 16 til 18 år mottok 24 IE (oksytocin n = 5, placebo n = 5), og deltakere fra 12 til 15 år mottok 18 IE (oksytocin n = 21, placebo n = 19). De første 17 deltakerne (oksytocin n = 9, placebo n = 8), mottok dette som én sprut med flasken i ett nesebor. De påfølgende deltakerne (oksytocin n = 17, placebo n = 16) ble imidlertid gitt sin dose som én spray i hvert nesebor. Dette fordi en ønsket å følge anbefalinger om hvordan administreringen av intranasal oksytocin bør foregå, slik det fremkommer i *Guastella et al., 2013*. Placebo inneholdt alle ingrediensene, bortsett fra oksytocin. Det er ikke oppgitt hvordan randomiseringen foregikk.

4.3.2 Deltakere

Deltakernes gjennomsnittlig alder var 13.92 år (+/- 1.78). De var diagnostisert med ASD. Diagnose ble stadfestet i henhold til kriteriene i DSM-IV. Alvorlighetsgrad av symptomer ble vurdert ved hjelp av Autism Diagnostic Observational Schedule (ADOS). Gjennomsnittlig IQ i placebogruppen var 93.14 (SD = 21.11), mens det i oksytocingruppen var 80.04 (SD = 19.18). IQ var altså signifikant lavere hos dem som var randomisert til oksytocingruppen, sammenliknet med dem som var randomisert til placebogruppen. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt alder, ADOS skår, eller sosial funksjon og atferdsproblematikk, eller bruk av psykofarmaka.

4.3.3 Utfallsmål

Utfallsmål ble vurdert ved baseline, etter fire uker, etter åtte uker og tre måneder etter avsluttet behandling. Primære utfallsmål var endring i Social Responsiveness Scale (SRS), som fylles ut av foresatte, og Clinical Global Impression – Improvement (CGI – Improvement), en rating av generell symptomforbedring som gjøres av kliniker. Sekundære utfallsmål med utgangspunkt i foresattes vurdering, var Developmental Behavior Checklist (DBC) og Repetitive Behavior Scale – Revised (RBS – Revised). Sekundære utfallsmål basert på testing av deltaker var Reading the Mind in the Eyes Test (RMET), Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy (DANVA) og Biological Motion.

4.3.4 Resultater

Det ble ikke funnet noen signifikant effekt av oksytocin for de primære utfallsmålene SRS eller CGI. Det ble heller ikke funnet noen signifikant effekt av oksytocin for noen sekundære utfallsmål.

4.3.5 Bivirkninger

Når det gjelder bivirkninger, ble det ikke rapportert om alvorlige bivirkninger av oksytocin, og det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i rapporterte bivirkninger. To deltakere ble trukket ut av studien, disse var randomisert til placebogruppen.

4.3.6 Begrensninger

Det ble testet hvorvidt foresatte kunne gjette om deres barn tilhørte oksytocin- eller placebogruppen, og det var ingen signifikant sammenheng mellom foreldrenes oppfatning i dette spørsmålet og hvilket medikament barnet deres faktisk ble behandlet med (alle p -verdier > 0.05). Det ble derimot funnet en signifikant sammenheng mellom foresattes *oppfatning* om gruppetilhørighet og foresattes *rapportering* om sosial respons i SRS ($F(1, 43) = 9.16, p < 0.01$), i tillegg til utviklingsatferd og emosjonelle problemer i DBC ($F(1, 43) = 7.85, p < .01$). Altså var det slik at foresatte som trodde at deres barn hadde mottatt oksytocin rapporterte om bedring av symptomer i større grad enn foresatte som trodde at deres barn hadde mottatt placebo.

Det fremkommer ikke av artikkelen hvorvidt deltakernes egne oppfatninger om de hadde mottatt oksytocin eller placebo ble registrert.

Det er uheldig at dosering og detaljer ved administrasjon ble endret midt i studien, selv om det ikke skal ha blitt funnet noen signifikant forskjell mellom gruppene som ble behandlet med de to ulike regimene.

5. Diskusjon

Det er altså publisert tre RCT-studier der oksytocin blir gitt over flere dager til deltakere med ASD. Utvalgsstørrelsene er forholdsvis små, til sammen inkluderes 107 (19+38+50) deltakere. Tre av disse er kvinner.

Sett samlet, kan studiene i liten grad vise til resultater som tyder på effekt av oksytocin ved ASD for utfallene som er undersøkt. Det mest positive resultatet, er fra den første studien, *Anagnostou et al., 2012*, der det ble det funnet en signifikant forskjell mellom oksytocin- og placebogruppen for to utfallsmål, for gjenkjenning av følelser ut fra bilder av øyeregionen (RMET), og for opplevd livskvalitet, målt ved WHOQOL – emotional. Effektestimatene for disse utfallsmålene var store (henholdsvis $d = 1.2$ og $d = 0.84$). Det var imidlertid ingen effekt av oksytocin for det som var definert som primære utfallsmål, som repetitiv atferd og klinikers helhetlige vurdering av tilstandens alvorlighetsgrad.

At oksytocin påvirker evnen til følelsesgjenkjenning hos pasienter med ASD, er støttet av funn i studier på friske, som er sammenfattet i en metaanalyse fra 2013 (Shahrestani et al., 2013), der en finner bedre evne til å gjenkjenne følelser ut fra ansiktsuttrykk ved tilførsel av eksogen oksytocin med et lite effektestimat (Hedges $d = 0.29$). Også i en studie der deltakerne er diagnostisert med ASD, og oksytocin er administrert som enkeltdose (Guastella et al., 2010), finnes en assosiasjon mellom tilførsel av oksytocin og bedret resultat på RMET-Revised, med et lite effektestimat ($d = 0.24$). I *Anagnostou et al., 2012* finnes det altså et betydelig større effektestimat for oksytocins påvirkning på evne til følelsesgjenkjenning enn det som er funnet i andre studier. Det må imidlertid bemerkes at utvalgsstørrelsen i *Anagnostou et al., 2012* er liten ($n=19$) og det er usikkerhet om hvorvidt blindingen er optimal, da saltvann ble brukt som placebo, og det ikke ble gjennomført noen testing av om deltakerne hadde forstått hvilken gruppe de tilhørte.

I *Dadds et al., 2014*, fremkommer det ingen positiv effekt av oksytocin for noen av utfallsmålene. Det ble funnet riktignok funnet en bedring av resultatene over tid for både evne til følelsesgjenkjenning, ferdigheter innen sosial interaksjon, og klinikers helhetlige vurdering av tilstand, men ingen signifikant forskjell mellom oksytocin- og placebogruppen. Unntaket var repetitiv atferd, der det faktisk ble rapportert om signifikant større grad av

bedring i placebogruppen: ($F(3, 99) = 2.98, p = 0.04$). Det er uklart hva som kan forklare dette noe overraskende funnet.

Siden både oksytocin- og placebogruppen deltok i interaksjonstreningen og resten av opplegget som studien inneholdt, er det mulig at den positive effekten over tid, som en ser for noen av utfallsmålene i begge gruppene, skyldes denne behandlingen. Andre ting, som treningseffekt ved testing av følelsesgjenkjenning, kan også ha bidratt til bedring av resultatene over tid, noe artikkelforfatterne selv påpeker.

Også i denne studien ble deltakernes evne til å gjenkjenne følelser testet, uten at det altså ble funnet noen signifikant effekt av oksytocin. Her foregikk testingen av evne til følelsesgjenkjenning ikke mens deltakerne var under påvirkning av oksytocin, men før og etter avsluttet behandling. I og med oksytocins korte halveringstid, er det mulig at administrering kun en gang per dag ikke er optimalt. Fire dagers behandling kan også tenkes å være for kort tid for å få frem eventuell varig bedring av funksjon etter at behandlingen er avsluttet.

I *Guastella et al., 2015* ble det undersøkt for effekt av oksytocin over et bredt spekter av utfallsmål, over en periode på åtte uker. Her er utvalgsstørrelsen større enn i de andre studiene ($n = 50$). Det ble ikke funnet signifikant forskjell mellom gruppene for noen av utfallsmålene. Det ble, interessant nok, derimot funnet en signifikant sammenheng mellom foresattes *oppfatning* om gruppetilhørighet og foresattes *rapportering* for utfallene sosial respons, utviklingsatferd og emosjonelle problemer.

Da det har vært skrevet mye om oksytocin og dens potensielle effekt for sosiale funksjonsevne i media og andre steder, kan en lett se for seg at det kan være en betydelig placeboeffekt for utfallsmål som er basert på egen- og pårønderrapportering. Det er en utfordring for dette feltet at utfallene som undersøkes, ofte ikke er lett målbare. I videre forskning bør en, der det ikke er mulig satse på utfallsmål som er knyttet til lett målbare prestasjoner og atferd, sikre at en analyserer resultatene også ut fra oppfatning om hvilken behandling en får, slik det er gjort i den sistnevnte studien.

Det er verdt å merke seg at det i *Guastella et al., 2015* heller ikke finnes noen forskjell mellom gruppene når det gjelder følelsesgjenkjenning testet ved RMET. Det fremkommer

imidlertid ikke av artikkelen hvor lang tid det har gått mellom administrering av oksytocin og testing.

Konklusjon

Samlet sett gir altså resultatene av disse tre studiene ikke stor grunn til å håpe på bruk av oksytocin for forbedring av sosial funksjon hos pasienter med ASD. De eneste positive resultatene, var for utfallsmålene følelsesgjenkjenning og opplevd livskvalitet i *Anagnostou et al., 2012*. Når det gjelder følelsesgjenkjenning, er det også i forskning på friske (Sharhestani et al, 2013) og i studier med enkeltadministrasjon av oksytocin hos pasienter med ASD (Guastella et al., 2010), funnet en assosiasjon mellom tilførsel av eksogen oksytocin og økt evne til korrekt identifisering av følelser ut fra ansiktsuttrykk, men her er effektstørrelsene små – betydelig mindre enn i *Anagnostou et al., 2012*, som for øvrig var en veldig liten studie. I de to andre studiene som er inkludert i denne litteraturstudien, ble det ikke funnet positiv effekt av oksytocin for noen av utfallsmålene.

Det er verdt å påpeke at det så langt altså er gjort svært få studier av denne typen, og at utvalgsstørrelsene er små. Det kan være grunn til undersøke videre hvorvidt oksytocin kan ha effekt for den nedsatte sosiale funksjonsevnen ved autisme, særlig når det gjelder evne til følelsesgjenkjenning.

Begrensninger ved oppgaven

Litteratursøket er gjort i Pubmed, og ikke i andre databaser. Det er ikke blitt gjort en systematisk gjennomgang av litteraturlistene til review-artikler på tilgrensende temaer, for å fange opp studier som oppfyller inklusjonskriteriene, men som ikke ble identifisert av litteratursøket. Vurderingen av hvilke studier som oppfylte inklusjonskriteriene ble i hovedsak gjort på bakgrunn av studienes sammendrag, bare i tvilstilfeller ble artikkelteksten lest i sin helhet. Videre er vurderingen gjort av bare én person.

Litteraturliste

American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington DC 2013.

Anagnostou E, Soorya L, Chaplin W, Bartz J, Halpern D, Wasserman S, Wang AT, Pepa L, Tanel N, Kushki A, Hollander E: Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Mol Autism*. 2012 Dec 5;3(1):16.

Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A: Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Mar 2;107(9):4389-94.

Auyeung B, Lombardo MV, Heinrichs M, Chakrabarti B, Sule A, Deakin JB, Bethlehem RA, Dickens L, Mooney N, Sipple JA, Thiemann P, Baron-Cohen S: Oxytocin increases eye contact during a real-time, naturalistic social interaction in males with and without autism. *Transl Psychiatry*. 2015 Feb 10;5:e507.

Bakermans-Kranenburg MJ og van IJzendorp MH: Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. *Translational Psychiatry* 2013, 3, e258.

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J. The 'Reading the Mind in the Eyes' test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 241–252.

Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm, HL: Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci*. 2002; 5:514-516.

Carter CS: Oxytocin Pathways and the Evolution of Human Behavior. *Annual Review of Psychology* 2014 65, 17-39

Churchland P, Winkielman P: Modulating social behavior with oxytocin: How does it work? What does it mean? *Hormones and Behavior* 2012 61, 392-399.

Dadds MR, MacDonald E, Cauchi A, Williams K, Levy F, Brennan J: Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: a randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2014 Mar;44(3):521-31.

Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz S.C.: Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol Psychiatry* 2007; 61, 731-733.

Feldman, R: Oxytocin and social affiliation in humans. *Hormones and Behavior* 2012; 61, 380-391.

Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1;63(1):3-5. Epub 2007 Sep 21.

Guastella, A., Einfeld, S.L., Gray, K.M., Rinehart, N., Tonge, B.J., Lambert, T.J., Hickie, I.B., 2010. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 67, 692-694.

Guastella AJ, Hickie IB, McGuinness MM, Otis M, Woods EA, Disinger HM, Chan HK, Chen TF, Banati RB: Recommendations for the standardisation of oxytocin nasal administration and guidelines for its reporting in human research. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 May;38(5):612-25.

Guastella AJ, Gray KM, Rinehart NJ, Alvares GA, Tonge BJ, Hickie IB, Keating CM, Cacciotti-Saija C, Einfeld SL.:The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015 Apr; 56(4):444-52.

Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, Mosovich S: Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Jan;28(1):193-8.

Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, Anagnostou E, Wasserman S: Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry*. 2007 Feb 15;61(4):498-503.

Jones W, Klin A. Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature* 2013; 504: 427–431.

Meyer-Lindenberg, A, Domes, G, Kirsch, P, Heinrichs, M: Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for the translational medicine. *Nature Neuroscience*, 2011 20, 524-538.

Neumann ID: Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *J. Neuroendocrinol*. 2008 20, 858-865.

Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G. Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. *Brain* 2005; 128: 1038–1048.

Preti A, Melis M, Siddi S, Vellante M, Doneddu G, Fadda R: Oxytocin and autism: a systematic review of randomized controlled trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014 Mar;24 (2):54-68.

Shahrestani S, Kemp AH, Guastella AJ: The impact of a single administration of intranasal oxytocin on the recognition of basic emotions in humans: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Sep;38(10):1929-36.

Shamay-Tsoory SG, Fischer M, Dvash J, Harari H, Perach-Bloom N, Levkovitz Y: Intranasal administration of oxytocin increases envy and schadenfreude (gloating). *Biol Psychiatry* 2009 66, 864-870.

Van IJzendoorn MH, Bhandari R, Van der Veen R, Grewen KM, Bakermans-Kranenburg MJ: Elevated salivary levels of oxytocin persist more than 7 h after intranasal administration. *Front Neurosci*. 2012; 6: 1-6.

Weisman O, Zagoory-Sharon O., Feldman R: Oxytocin administration to parent enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement. Biol. Psychiatry 2012 72, 982-989

